

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-128147

(43) 公開日 平成6年(1994)5月10日

| (51) Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|-----------|-----|--------|
| A 6 1 K | 9/00 | X 7329-4C | | |
| | 9/50 | J 7329-4C | | |
| | | L 7329-4C | | |
| | 47/32 | D 7433-4C | | |
| | | G 7433-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平4-280402

(22) 出願日 平成4年(1992)10月20日

(71) 出願人 592220015

杉原 正泰

東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学病院 薬剤部

(71) 出願人 592220026

仲田 道功

東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学病院 薬剤部

(71) 出願人 000112912

フロイント産業株式会社

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号

(74) 代理人 弁理士 筒井 大和

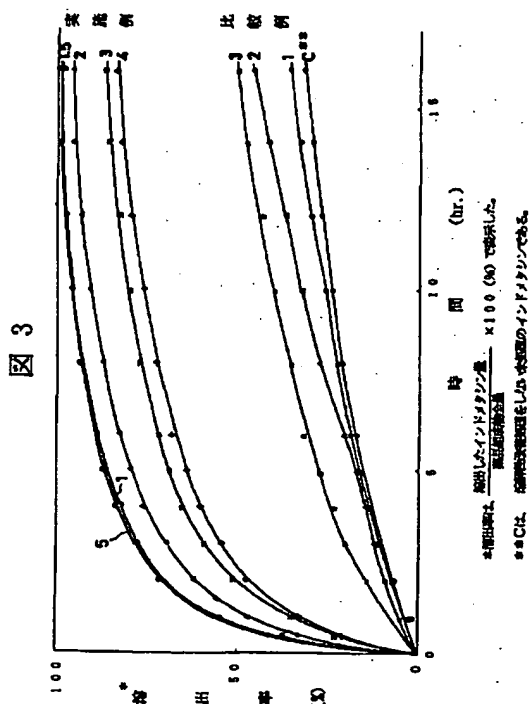
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 水難溶性薬品の溶解性改善方法およびそれにより得られた薬品組成物

(57) 【要約】

【目的】 水に難溶性の結晶性薬品の溶解性を改善する技術を提供する。

【構成】 水難溶性薬品の結晶粒子を気中に分散させ、これに水溶性高分子を溶解させた溶液を噴霧して付着させた後、乾燥させる溶解性改善方法である。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 水難溶性薬品の結晶粒子を気中に分散させ、これに水溶性高分子を溶解させた溶液を噴霧して付着させた後、乾燥させることを特徴とする水難溶性薬品の溶解性改善方法。

【請求項2】 前記水溶性高分子を溶解させた溶液中に、この溶液が付着される水難溶性薬品と同種の水難溶性薬品を溶解させておくことを特徴とする請求項1記載の水難溶性薬品の溶解性改善方法。

【請求項3】 水難溶性薬品の結晶粒子100重量部に10 対して、0.2～20重量部の水溶性高分子を付着させることを特徴とする請求項1記載の水難溶性薬品の溶解性改善方法。

【請求項4】 粒径が50μm以下の水難溶性薬品を用いることを特徴とする請求項1記載の水難溶性薬品の溶解性改善方法。

【請求項5】 気中に分散させた水難溶性薬品の粒子に、水溶性高分子を溶解させた溶液を噴霧して付着させた後、乾燥させることにより得られる溶解性の改善された薬品組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、水に難溶性の結晶性薬品の溶解性を改善する方法およびそれにより得られる溶解性の改善された薬品組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】通常、人（ヒト）が内服する医薬は、消化器内で溶解され、溶液の状態で体内に吸収されるため、溶解度の小さい医薬や溶解速度の遅い医薬（以下、これらを水難溶性医薬という）は、そのまま内服しても全量が吸収されることはなく、一部が未溶解のまま体外に排泄されてしまう。

【0003】しかし、これでは医薬が無駄になる許りでなく、医薬の吸収量が各個人によって異なったり、消化器内の状態によって変動したりするために、適正な内服量を定めることが出来なくなってしまう。

【0004】そこで、従来より、消化器内における水難溶性医薬の溶解度を大きくしたり、溶解速度を速めたりする方法が数多く提案されており、そのうち、例えば次のような幾つかの方法が実用に供されている。

【0005】①溶解した尿素やポリエチレングリコール中に水難溶性医薬を溶解して急冷することにより、非晶形固体とする方法。

【0006】②水難溶性医薬をポリビニルピロリドンやヒドロキシプロピルメチルセルロースなどと共に有機溶媒中に溶解し、次いで噴霧乾燥などの方法で溶媒を除去することにより、上記と同様の固体とする方法。

【0007】③水難溶性医薬をデンプンなどの担体上に機械的に融着させ、あるいは溶液として付着させた後、乾燥することにより、微細な非晶質の付着粒とする方 50

法。

【0008】④水難溶性医薬をシクロデキストリンまたはその誘導体などに包接させて溶解性を向上させる方法。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】ところが、上記した従来の溶解性改善方法は、いずれも溶解性の改善に付いては有効であるが、薬品に対してかなり多量の添加物を使用しなければ所期の目的を達成することができない。

【0010】例えば溶解物中に薬品を溶解して急冷する方法の場合、溶解媒体は薬品の3～5倍、デンプン担体上に薬品を付着させる方法では、担体は薬品の20～30倍、包接化合物を利用する方法では、シクロデキストリンは薬品と略同量を必要とするのが普通である。

【0011】そのため、従来の溶解性改善方法により得られる製剤は、必然的に添加物の分だけ製剤の量が増えてしまうので、1回の服用量が多い医薬には適用し難い、特定の種類の添加物が賦形剤または結合剤として含まれるので製剤に望ましい物性を賦与させることが困難となる、体内に吸収された医薬の動態に添加物が影響を及ぼすおそれがある、などの問題点を有している。

【0012】また、医薬を担体上に機械的に融着させる方法の場合には、上記した問題点に加えて、担体への薬品の付着力が低いために薬品が担体上から次第に剥離して溶解性改善効果が低下してしまうという問題もある。

【0013】そこで、本発明の目的は、多量の添加物を使用しなくとも、水難溶性薬品の溶解性を改善することのできる技術を提供することにある。

【0014】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、水難溶性の結晶性薬品の溶解性を改善し、しかも上記した従来技術の問題点を解消すべく鋭意研究を重ねた結果、気中に分散させた結晶性薬品の粒子に、水溶性高分子を溶解させた溶液を噴霧し、次いでこれを乾燥させることにより、所期の目的が達成されることを見出した。また、その際、水溶性高分子を溶解させた溶液中に、この溶液が付着される薬品と同種の薬品を溶解させておくことにより、より一層の好結果が得られることを見出した。

【0015】これらの知見は、本発明者らによって初めて見出されたものであり、当業者の従来の常識からは全く予想のできなかったものである。従って、本発明方法の作用機序については未だ明確ではないが、本発明者らは、薬品の結晶表面に付着した水溶性高分子の薄膜ないし微粒子が結晶を可溶化することによるものと推定している。

【0016】本発明の適用対象となる水難溶性の結晶性薬品としては、例えばイブプロフェン、インドメタシン、メフェナム酸、フェニトイン、アジマリン、硝酸イソソルビド、ニフェジピン、ノスカピン、エビネフリ ン、ブレドニゾロン、プロスタグランジンE₁ およびブ

3

ロスタグランジンE:などを挙げることができるが、これらに限定されるものではなく、日本薬局方の規定で「水にほとんど溶けない」または「水に極めて溶けにくい」もので、かつ結晶または結晶性の薬品であれば、全てのものが適用対象となる。

【0017】なお、本発明方法を適用して薬品の溶解性を改善する場合は、粒径50 μ m以下の結晶粒子を用いることが望ましい。

【0018】本発明で用いる水溶性高分子としては、例えばヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸およびその塩、ポリエチレングリコール、プルラン、デキストリン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ゼラチンなどを挙げることができるが、これらに限定されるものではなく、薬学的に許容される水溶性高分子であれば、いかなるものであってもよい。

【0019】本発明で用いる溶剤としては、例えば水、あるいはメタノール、イソプロパノール、塩化メチレン、ヘキサン、アセトンなどの有機溶剤、もしくはこれらを2種以上含む混合溶剤などを挙げることができるが、これらに限定されるものではなく、水溶性高分子を溶解し得るものであればいかなるものであってもよい。また、対象となる水難溶性の結晶性薬品を溶解し得るか否かは問わない。

【0020】水難溶性の結晶性薬品と水溶性高分子との割合は、後者が前者の0.2~20重量%程度とする。結晶性薬品や水溶性高分子の種類にも依るので一概には規定できないが、通常、この割合は0.3~10重量%程度でよく、最も実用的な割合は0.5~5重量%程度である。

【0021】上記の割合が0.2重量%以下になると、十分な溶解性改善効果が得られなくなる。他方、水溶性高分子の割合が20重量%を超えても溶解性改善効果の向上は期待できず、かつ製剤中に占める添加物の割合が増加してしまう。また、結晶性薬品の粒子上に一回噴霧しただけでは十分な付着量が得られなくなるために噴霧回数を増やす必要が生じ、噴霧処理時間が長くなってしまいうという不具合も生じる。

【0022】水溶性高分子を溶解させた溶液には、界面

4

活性剤、可塑剤、pH調節剤などの添加物を少量添加してもよい。また、この溶液中に溶解性改善の対象となる結晶性薬品と同種の薬品を溶解しておいてもよく、これによって溶解性改善効果が一層向上する場合が多い。

【0023】本発明においては、結晶性薬品粒子を気中に分散させた状態で噴霧処理を行うことが必須の要件である。例えば転動造粒機や攪拌造粒機などを使う場合のように、粒子同士が接触した状態で噴霧処理を行うと、粒子が互いに付着して団塊状になったり、水溶性高分子の付着が不均一になったりするため、溶解性改善効果が十分に得られなくなってしまう。

【0024】結晶性薬品粒子を気中に分散させた状態で噴霧処理を行うのに好適な装置として、例えば噴霧機構を備えた流動層や、気流乾燥機型の装置などを挙げることができる。噴霧機構としては、中央に結晶性薬品粒子の噴出部、その外側に水溶性高分子溶液の噴出部、さらにその外側に圧縮空気の噴出部を配置した同心三重構造のノズル(特願平3-270598号)などが好適である。

【0025】以下、実施例を用いて本発明をより具体的に説明する。

【0026】

【実施例】

【実施例1~5】水難溶性の結晶性薬品粒子としてインドメタシン粒子(平均粒径10 μ m)を用い、これに表1に示す各種組成の水溶性高分子の2重量%溶液を噴霧した。噴霧は、図1に示す構造のジェットコーティング装置(フロイント産業社製、CM-MINI)を使用し、表2に示す条件で噴霧処理を行った。

【0027】図1において、1は処理室、2はサイクロン、3は空気導入部、4はフィルタ、5はヒータ、6はフロアである。処理室1内の底部に設置された三流体ノズル7には、外部から薬品粒子8、水溶性高分子9および圧縮空気10がそれぞれ供給される。図2に拡大して示すように、三流体ノズル7には、粒子導入路8a、溶液導入路9aおよび2系統の空気導入路10a、10bが設けられ、この三流体ノズル7から上方に向かってスプレーされる薬品粒子8と水溶性高分子溶液9とがジェット気流によって接触されるようになっている。

【0028】

【表1】

表1

| | | 水溶性高分子溶液(2重量%濃度) | | 水溶性高分子 /インドメタ シン重量比 (%) | 水溶性高分子 溶液に添加し たインドメタ シン濃度(%) | 備 考 |
|-------------|---|------------------|-------------------|----------------------------------|---------------------------------------|---------|
| | | 水溶性高分子 | 溶 媒 | | | |
| 実 施 例 | 1 | HPC(*1) | エタノール | 2 | —— | |
| | 2 | HPC(*1) | 水 | 2 | —— | |
| | 3 | HPMC(*2) | 塩化ナトリウム/エタノール=1:1 | 2 | —— | |
| | 4 | HPMC(*2) | 水 | 2 | —— | |
| | 5 | HPC(*1) | エタノール | 2 | 2 | |
| 比 較 例 | 1 | —— | エタノール | —— | 2 | |
| | 2 | EC(*3) | エタノール | 2 | —— | ECは水不溶性 |
| | 3 | —— | エタノール | —— | —— | |

- *1 HPC-L (日本曹達社製、ヒドロキシプロピルセルロース)
 *2 TC-5R (信越化学社製、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)
 *3 エチルセルロース

【0029】

【表2】

表2

| | |
|-------------|--------------------------|
| 導入空気温度 | 40℃ |
| 排 気 | 4.0 m ³ /min |
| フィード空気圧 | 3.2 kg/cm ² G |
| 噴霧空気圧 | 1.0 kg/cm ² G |
| 薬品粒子供給量 | 5 g/min |
| 水溶性高分子溶液供給量 | 5 g/min |

【0030】表1に示す比較例1は、2重量%のインドメタシンを溶解させたエタノールをインドメタシン粒子に噴霧した例であり、比較例2は、水不溶性高分子であるエチルセルロースを2重量%溶解させたエタノールを噴霧した例であり、比較例3は、エタノールのみを噴霧した例である。噴霧は、いずれも図1に示すジェットコーティング装置を使用し、表2に示す条件で行った。

【0031】上記の方法で得られた実施例1～5および比較例1～3の薬品組成物各6mgを溶出試験に付し、図3に示す溶出曲線を得た。本溶出試験において、各薬品組成物中のインドメタシンの溶出性は、日局12溶出試験法第2法(パドル法)に準拠し、pH4.7の酢酸緩衝液(900ml)を用いて自動溶出試験器(日本分光工業社製、DT-600)にて評価した。

【0032】(実施例6) 水難溶性の結晶性薬品粒子と

してメフェナム酸粒子(平均粒径27μm)を用い、HPC-L(日本曹達社製、ヒドロキシプロピルセルロース)の5%エタノール溶液を噴霧した。噴霧は、図1に示すジェットコーティング装置を使用し、表2に示す条件で噴霧処理を行った。

【0033】上記の方法で得られた薬品組成物各20mgを前記の試験法に準拠し、日局12崩壊試験法第2液溶出試験に付し、図4に示す溶出曲線を得た。

【0034】

【発明の効果】前記実施例1～6の結果から明らかなように、本発明の溶解性改善方法によれば、多量の添加物を使用しなくとも、水難溶性薬品の溶解性を改善することができるという優れた効果が得られる。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例で用いたジェットコーティング装置の全体構成図である。

【図2】図1に示すジェットコーティング装置の三流体ノズルを拡大して示す断面図である。

【図3】実施例1～5および比較例1～3の薬品組成物の溶出曲線を示す図である。

【図4】実施例6の薬品組成物の溶出曲線を示す図である。

【符号の説明】

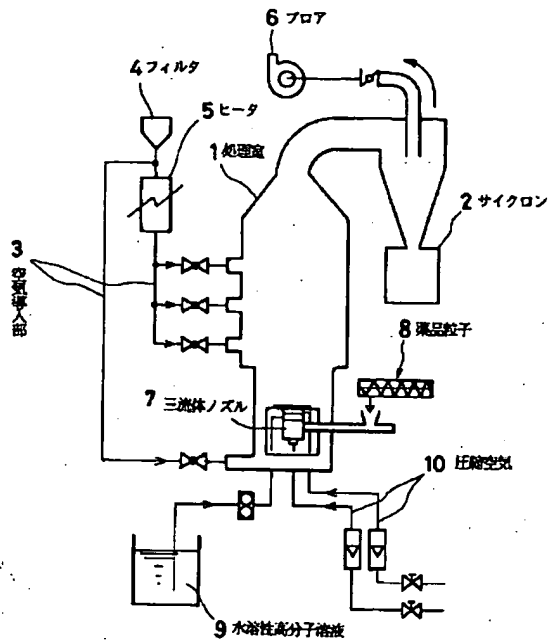
- 1 処理室
- 2 サイクロン
- 3 空気導入部
- 4 フィルタ
- 5 ヒータ

- 6 プロア
7 三流体ノズル
8 薬品粒子
8 a 粒子導入路
9 水溶性高分子溶液

- 9 a 溶液導入路
10 圧縮空気
10 a 空気導入路
10 b 空気導入路

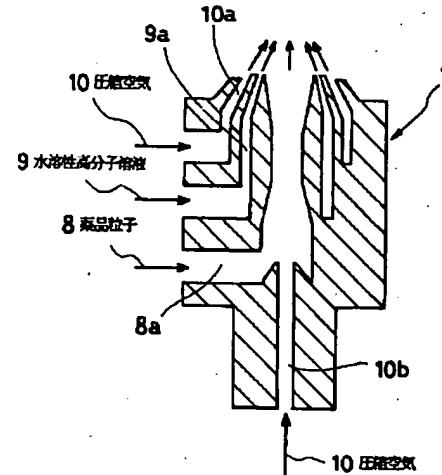
【図1】

図 1



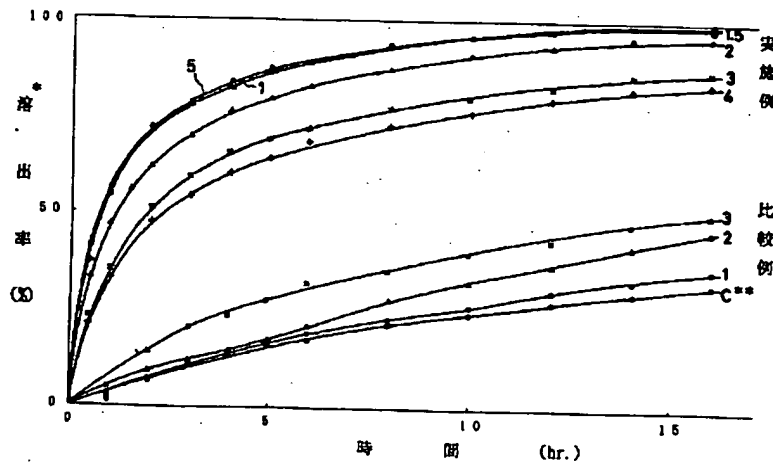
【図2】

図 2



【図3】

図 3

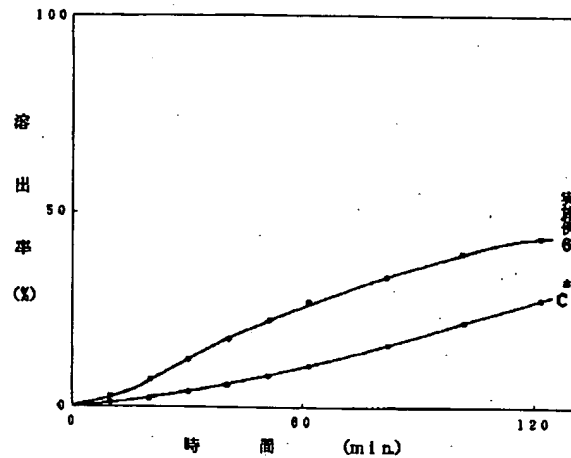


●溶出率は、 $\frac{\text{抽出したインデメタシン量}}{\text{薬品総成分重量}} \times 100 (\%)$ で表示した。

※Cは、溶解性改良処理をしない水処理のインデメタシンである。

【図4】

図 4



* Cは、溶解性改善処理をしない未処理のメフェナム酸である。

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|----------------------------|------|------------------------|-----|--------|
| A 6 1 K 47/34 | | D 7433-4C | | |
| | | G 7433-4C | | |
| 47/36 | | D 7433-4C | | |
| | | G 7433-4C | | |
| 47/38 | | D 7433-4C | | |
| | | G 7433-4C | | |
| 47/42 | | D 7433-4C | | |
| | | G 7433-4C | | |
| (72) 発明者 杉原 正泰 | | (72) 発明者 鶴野沢 一臣 | | |
| 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科 | | 東京都新宿区高田馬場 2丁目14番 2号 フ | | |
| 大学病院 薬剤部内 | | ロイント産業株式会社内 | | |
| (72) 発明者 仲田 道功 | | (72) 発明者 山中 邦昭 | | |
| 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科 | | 東京都新宿区高田馬場 2丁目14番 2号 フ | | |
| 大学病院 薬剤部内 | | ロイント産業株式会社内 | | |
| (72) 発明者 武井 成通 | | (72) 発明者 杉山 守 | | |
| 東京都新宿区高田馬場 2丁目14番 2号 フ | | 東京都新宿区高田馬場 2丁目14番 2号 フ | | |
| ロイント産業株式会社内 | | ロイント産業株式会社内 | | |

(19) Patent Office of Japan (JP)

(12) Gazette of Unexamined Patent Applications (A)

(11) Unexamined Patent Application Publication [Kokai] No.:

Heisei 6-128147

(43) Disclosure Date:

May 10, 1994

| (51) Int. Cl. ⁵ | Identification | Patent Office | FI | Technical Feature |
|----------------------------|----------------|---------------|----|-------------------|
| Symbol | Ref. No. | | | Indicated In: |
| A 61 K 9/00 | X | 7329-4C | | |
| 9/50 | J | 7329-4C | | |
| | L | 7329-4C | | |
| 47/32 | D | 7433-4C | | |
| | G | 7433-4C | | |
| A 61 K 47/34 | D | 7433-4C | | |
| | G | 7433-4C | | |
| 47/36 | D | 7433-4C | | |
| | G | 7433-4C | | |
| 47/38 | D | 7433-4C | | |
| | G | 7433-4C | | |
| 47/42 | D | 7433-4C | | |
| | G | 7433-4C | | |

Request for Examination: Not yet requested Number of Claims: 5 (Total of 6 pages [in original])

(21) Patent Application [Tokugan] No.:

Heisei 4-280402

(22) Filing Date:

October 20, 1992

(71) Applicant:592220015

Masayasu SUGIHARA*

Tokyo Women's Medical College Hospital Pharmacy

8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo

(71) Applicant:592220026

Kenko NAKADA

Tokyo Women's Medical College Hospital Pharmacy

8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo

* Renderings of personal names here and below may need to be verified, as more than one spelling is possible.—The Language Service.

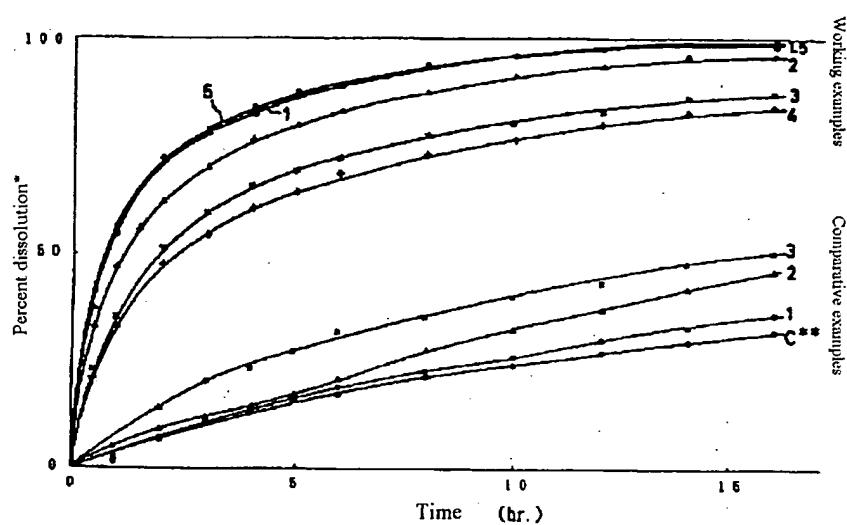
- (71) Applicant: 000112912
Freund Industrial Co., Ltd.
2-14-2 Takadanobaba, Shinjuku-ku, Tokyo
- (72) Inventor: Masayasu SUGIHARA
Tokyo Women's Medical College Hospital Pharmacy
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo
- (72) Inventor: Kenko NAKADA
Tokyo Women's Medical College Hospital Pharmacy
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo
- (72) Inventor: Narimichi TAKEI
Freund Industrial Co., Ltd.
2-14-2 Takadanobaba, Shinjuku-ku, Tokyo
- (72) Inventor: Kazushige UNOSAWA
Freund Industrial Co., Ltd.
2-14-2 Takadanobaba, Shinjuku-ku, Tokyo
- (72) Inventor: Kuniaki YAMANAKA
Freund Industrial Co., Ltd.
2-14-2 Takadanobaba, Shinjuku-ku, Tokyo
- (72) Inventor: Mamoru SUGIYAMA
Freund Industrial Co., Ltd.
2-14-2 Takadanobaba, Shinjuku-ku, Tokyo
- (74) Agent: Yamato TSUTSUI
- (54) Title of the Invention: METHOD FOR IMPROVING SPARINGLY WATER-SOLUBLE DRUGS, AND DRUG COMPOSITIONS OBTAINED THEREBY

(57) Summary

Object: To provide a technique for improving the solubility of crystalline drugs which do not readily dissolve in water.

Constitution: A solubility improving method in which crystalline particles of a sparingly water-soluble drug are dispersed in air, a solution of a water-soluble polymer is sprayed onto the dispersed drug, and the drug is subsequently dried.

Fig. 3



*Percent dissolution is defined as $\frac{\text{amount of dissolved indomethacin}}{\text{overall amount of drug composition}} \times 100$.

**C is indomethacin that has not been subjected to solubility-improving treatment.

SPECIFICATION

Claims

(1) A method for improving the solubility of a sparingly water-soluble drug, the method being comprised of dispersing crystalline particles of the drug in air, spraying a solution of a water-soluble polymer onto the dispersed drug, then drying.

(2) The drug solubility improving method of claim 1, wherein the solution of the water-soluble polymer also has dissolved therein the same sparingly water-soluble drug as that onto which the solution is applied.

(3) The drug solubility improving method of claim 1, wherein 0.2 to 20 parts by weight of the water-soluble polymer is applied per 100 parts by weight of the crystalline particles of the sparingly water-soluble drug.

(4) The drug solubility improving method of claim 1, wherein the sparingly water-soluble drug has a particle size of up to 50 μm .

(5) A drug composition of improved solubility, which composition is prepared by spraying a solution of a water-soluble polymer onto particles of a sparingly water-insoluble drug dispersed in air, then drying.

Detailed Description of the Invention

[0001]

Field of Industrial Use:

The present invention relates to a method for improving the solubility of crystalline drugs which have a poor solubility in water. The invention also relates to a drug composition of improved solubility obtained by such a method.

[0002]

Prior Art:

Drugs administered internally in humans generally dissolve within the digestive tract and are absorbed into the body in the state of a solution. Hence, drugs having a low solubility and drugs with a slow rate of dissolution (collectively referred to hereinafter as “sparingly water-soluble drugs”), when taken internally, are not completely absorbed; a portion is excreted from the body without being dissolved.

[0003]

In addition to drugs being wasted in this way, the amount of drug absorbed varies from person to person and with conditions within the intestinal tract, all of which can make it impossible to determine the proper dosage.

[0004]

Many methods have hitherto been proposed for increasing the solubility or rate of dissolution of sparingly water-soluble drugs in the intestinal tract. Some of these methods, including those briefly described below, have seen practical use.

[0005]

(1) The sparingly water-soluble drug is dissolved in molten urea or polyethylene glycol, then rapidly cooled to form a non-crystalline solid solution.

[0006]

(2) The sparingly water-soluble drug is dissolved in an organic solvent together with polyvinyl pyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose, following which the solvent is removed such as by spray drying to form a solid solution like the above.

[0007]

(3) The sparingly water-soluble drug is mechanically fused, or deposited as a solution, onto a carrier such as starch, then dried to form fine, non-crystalline coated particles.

[0008]

(4) The sparingly water-soluble drug is included within cyclodextrin or a derivative thereof, thereby improving its solubility.

[0009]

Problems the Invention Sets Out to Resolve:

The above-mentioned prior-art methods for improving solubility are all effective at improving solubility, but they cannot achieve the desired object without the use of a large amount of additive relative to the drug itself.

[0010]

For example, in a method where the drug is dissolved in a molten substance then subjected to rapid cooling, the molten medium is used in an amount of generally 3 to 5 times that of the drug itself. In a method where the drug is deposited on the starch carrier, the carrier is used in an amount generally 20 to 30 times the amount of drug. In a method where an inclusion compound is used, cyclodextrin is generally used in about the same amount as the drug.

[0011]

Accordingly, in preparations obtained by prior-art dissolution improving methods, the amount of the preparation inevitably increases by the amount of additives included therein. Such methods are poorly suited to pharmaceutical preparations, which are often administered as a single dose. Moreover, the presence within the preparation of specific types of additives as excipients or binders also creates a number of problems, such as the difficulty of imparting desirable physical properties to the preparation and the undesirable influence of the additives on the pharmacokinetics of the drug absorbed in the body.

[0012]

In the case of methods in which a drug is mechanically fused onto a carrier, in addition to the foregoing drawbacks, the drug also has a low adhesive strength to the carrier. As a result, the drug gradually peels from the carrier, lowering the dissolution improving effects.

[0013]

The object of the invention is to provide a technique capable of improving the solubility of a sparingly water-soluble drug without the addition of a large amount of additive.

[0014]

Means for Resolving the Problems:

The inventors have conducted extensive studies aimed at improving the solubility of sparingly water-soluble crystalline drugs and also resolving the above-described drawbacks of the prior art. As a result, they have discovered that the desired aim can be achieved by spraying a solution of a

water-soluble polymer onto particles of a crystalline drug dispersed in air, then drying the drug. They have also found that even better results can be obtained when the solution of the water-soluble polymer also has dissolved therein the same sparingly water-soluble drug as that onto which the solution is applied.

[0015]

These findings were first discovered by the inventors and could not in any way have been anticipated from the ordinary knowledge familiar to those skilled in the art. Although the mechanism of action underlying the method of the invention is not yet fully understood, the inventors believe it involves the solubilization of crystals by a thin film or fine particles of the water-soluble polymer adhering to the surface of crystals of the drug.

[0016]

Illustrative examples of sparingly water-soluble crystalline drugs to which the invention may be applied include ibuprofen, indomethacin, mefenamic acid, phenytoin, ajmaline, isosorbide dinitrate, nifedipine, noscapine, epinephrine, prednisolone, prostaglandin E₁ and prostaglandin E₂, although the possibilities are not limited to these alone. Indeed, the invention may be applied to any crystal or crystalline drug that is either "substantially insoluble" or "sparingly soluble" according to the criteria set forth in the Pharmacopoeia of Japan.

[0017]

When improving the solubility of the drug using the method of the invention, it is advantageous to use crystalline particles having a particle size of not more than 50 μm .

[0018]

Illustrative, non-limiting examples of the water-soluble polymer used in the invention include hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methylcellulose, carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyacrylic acid and salts thereof, polyethylene glycol, pullulan, dextrin, gum arabic, sodium alginate and gelatin, although any pharmacologically acceptable water-soluble polymer may be used for this purpose.

[0019]

Illustrative, non-limiting examples of the solvent used in the invention include water, organic solvents such as methanol, isopropanol, methylene chloride, hexane and acetone, and mixtures of two or more thereof, although any solvent capable of dissolving the water-soluble polymer may be used for this purpose. It does not matter whether the solvent has or lacks the ability to dissolve the sparingly water-soluble crystalline drug to which the invention is applied.

[0020]

The relative proportion of the sparingly water-soluble crystalline drug and the water-soluble polymer is such that the amount of the polymer is about 0.2 to 20 wt.-% the amount of the drug. Although the relative proportions also vary empirically with the type of crystalline drug and the water-soluble polymer, the ratio is generally about 0.3 to 10 wt.-%, and most preferably about 0.5 to 5 wt.-%.

[0021]

At a ratio of less than 0.2 wt.-%, sufficient solubility-improving effects cannot be achieved. On the other hand, at a water-soluble polymer ratio greater than 20 wt.-%, further enhancement of the solubility improving effects is less likely, in addition to which the proportion of the preparation accounted for by the additive increases. Moreover, a single spray application of the polymer solution onto the crystalline drug particles fails to provide a sufficient amount of adhesion, making it necessary to increase the number of sprayings, which has the undesirable effect of prolonging the spray treatment time.

[0022]

The solution of water-soluble polymer may also have added thereto small amounts of additives such as surfactants, plasticizers and pH modifiers. Moreover, the same drug as the crystalline drug whose solubility is to be improved may also be dissolved in this solution. Doing so often provides an additional solubility-enhancing effect.

[0023]

In the present invention, it is critical that the crystalline drug particles be sprayed while dispersed in air. For example, in cases where a tumbling granulator or a stirring granulator is used, if spray treatment is carried out while the particles are in mutual contact, the particles will

cohere to each other, forming masses which render deposition of the water-soluble polymer non-uniform and thus fail to achieve adequate solubility-improving effects.

[0024]

Illustrative examples of good devices for carrying out spray treatment on the crystalline drug particles which have been dispersed in air include fluidized bed dryers and flash dryers equipped with a spraying mechanism. A preferred example of the spraying mechanism is a nozzle having a concentric, three-tube construction with a crystalline drug particle-discharging tube at the center, a water-soluble polymer solution-discharging tube on the outside thereof, and an outermost tube for discharging compressed air (Unpublished Japanese Patent Application No. Hei 3-270598).

[0025]

Examples of the invention are given below by way of illustration.

[0026]

Examples

Working Examples 1 to 5:

Solutions of water-soluble polymers (2 wt.-%) having the respective compositions shown in Table 1 were sprayed onto indomethacin particles (average particle size, 10 μm) as the sparingly water-soluble crystalline drug particles. Spraying was carried out using a jet coater of the construction shown in Fig. 1 (CM-Mini, manufactured by Freund Industrial Co., Ltd.) under the conditions shown in Table 2.

[0027]

The apparatus shown in Fig. 1 includes a treatment chamber 1, a cyclone 2, an air inlet 3, a filter 4, a heater 5 and a blower 6. Drug particles 8, water-soluble particles 9 and compressed air 10 are each fed from the exterior to a three-fluid nozzle 7 situated at the bottom of the treatment chamber 1. The enlarged view in Fig. 2 shows a particle inlet channel 8a, a solution inlet channel 9a, and two system air inlet channels 10a and 10b. The drug particles 8 and water-soluble polymer solution 9 sprayed upward from this three-fluid nozzle 7 are contacted with each other by means of a jet.

[0028]

Table 1

| | Water-soluble polymer solution (2 wt.-% concentration) | | Water-soluble polymer/ indomethacin weight ratio (%) | Concentration of indomethacin added to water- soluble polymer solution (%) | Remarks |
|-------------|---|----------------------------------|--|--|-----------------------|
| | Water- soluble polymer | Solvent | | | |
| Example 1 | HPC ¹⁾ | ethanol | 2 | — | |
| Example 2 | HPC ¹⁾ | water | 2 | — | |
| Example 3 | HPMC ²⁾ | methylene chloride/ethanol = 1:1 | 2 | — | |
| Example 4 | HPMC ²⁾ | water | 2 | — | |
| Example 5 | HPC ¹⁾ | ethanol | 2 | 2 | |
| Comp. Ex. 1 | — | ethanol | — | 2 | |
| Comp. Ex. 2 | EC ³⁾ | ethanol | 2 | — | EC is water-insoluble |
| Comp. Ex. 3 | — | ethanol | — | — | |

1) HPC-L (hydroxypropyl cellulose, made by Nippon Soda Co., Ltd.)

2) TC-5R (hydroxypropyl methylcellulose, made by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)

3) Ethyl cellulose

[0029]

Table 2

| | |
|--|--------------------------|
| Inlet air temperature | 40°C |
| Exhaust | 4.0 m ³ /min |
| Feeder air pressure | 3.2 kg/cm ² G |
| Spray air pressure | 1.0 kg/cm ² G |
| Drug particle feed rate | 5 g/min |
| Water-soluble polymer solution feed rate | 5 g/min |

[0030]

Comparative Example 1 shown in Table 1 is an example in which ethanol containing 2 wt.-% of dissolved indomethacin was sprayed onto indomethacin particles. In Comparative Example 2, ethanol containing 2 wt.-% of dissolved ethyl cellulose, which is a water-insoluble polymer, was sprayed. In Comparative Example 3, ethanol alone was sprayed. In each case, spraying was carried out using a jet coater and under the conditions shown in Table 2.

[0031]

Six milligrams of the respective drug compositions obtained by the methods described above in Working Examples 1 to 5 and Comparative Examples 1 to 3 were subjected to dissolution tests. The resulting dissolution curves are shown in Fig. 3. In these dissolution tests, the solubility of

indomethacin in the respective drug compositions was determined according to the Second Dissolution Test Method (Paddle Method) in The Pharmacopeia of Japan, Twelfth Edition (JPXII). The procedure was carried out with an automatic dissolution tester (DT-600, manufactured by JASCO Corporation) using a pH 4.7 acetate buffer solution.

[0032]

Working Example 6:

Mefenamic acid particles (average particle size, 27 μm) as the sparingly water-soluble crystalline drug particles were sprayed with a 5% ethanol solution of HPC-L (hydroxypropyl cellulose manufactured by Nippon Soda Co., Ltd.). Spraying was carried out with the jet coater shown in Fig. 1 under the conditions shown in Table 2.

[0033]

The respective drug compositions obtained by the above-described method were each furnished in an amount of 20 mg to the Second Solution [sic] Dissolution Test described under Disintegration Test Methods in JPXII, in much the same manner as in the foregoing test. The resulting dissolution curves are shown in Fig. 4.

[0034]

Advantages of the Invention:

As is apparent from the results in Working Examples 1 to 6, the solubility-improving method of the invention has the outstanding effect of being able to improve the solubility of a sparingly water-soluble drug without the use of a large amount of additives.

Brief Description of the Diagrams

Fig. 1 shows the overall construction of the jet coater used in the working examples.

Fig. 2 is an enlarged cross-sectional view of the three-fluid nozzle in the jet coater shown in Fig. 1.

Fig. 3 is a graph showing the dissolution curves for drug compositions prepared in Working Examples 1 to 5 and Comparative Examples 1 to 3.

Fig. 4 is a graph showing the dissolution curves for the drug composition prepared in Working Example 6.

Explanation of the Reference Symbols

- 1: Treatment chamber
- 2: Cyclone
- 3: Air inlet
- 4: Filter
- 5: Heater
- 6: Blower
- 7: Three-fluid nozzle
- 8: Drug particles
- 8a: Particle inlet channel
- 9: Water-soluble polymer solution
- 9a: Solution inlet channel
- 10: Compressed air
- 10a: Air inlet channel
- 10b: Air inlet channel

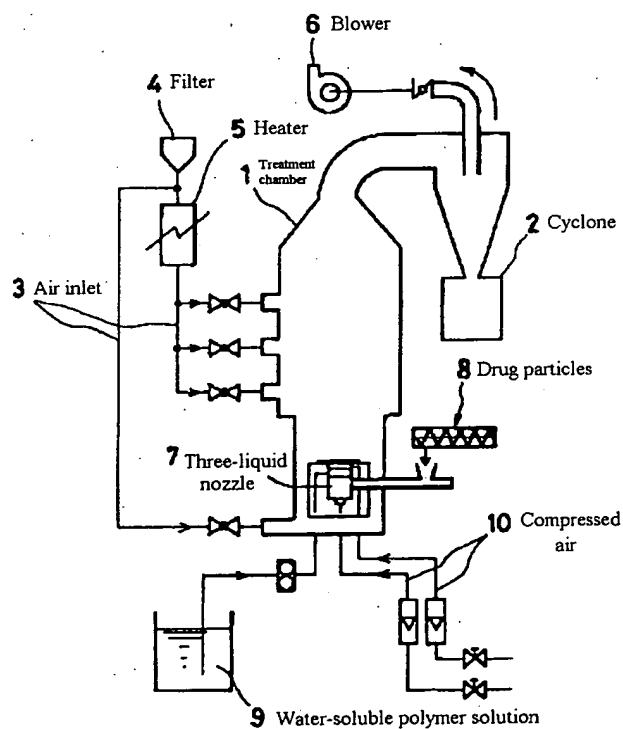


Fig. 1

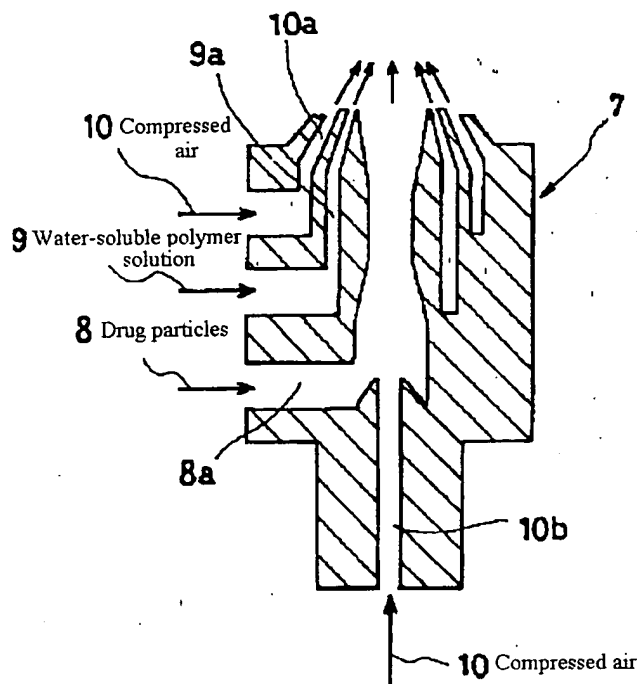
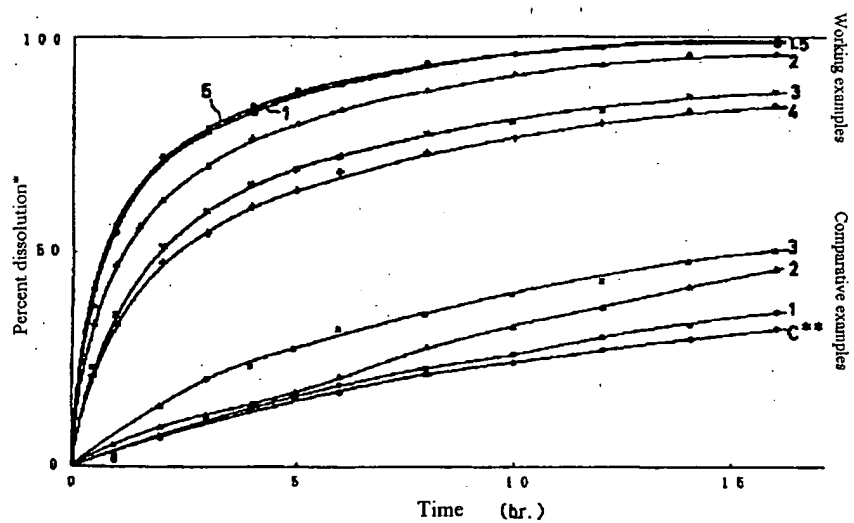


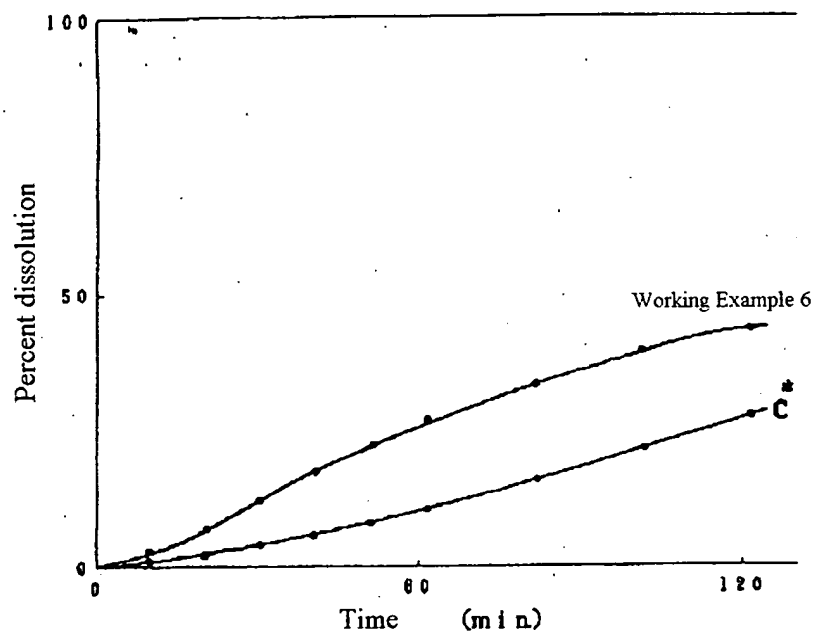
Fig. 2



*Percent dissolution is defined as $\frac{\text{amount of dissolved indomethacin}}{\text{overall amount of drug composition}} \times 100$.

**C is indomethacin that has not been subjected to solubility-improving treatment.

Fig. 3



*C is mefenamic acid that has not been subjected to solubility-improving treatment.

Fig. 4